

# Fertilita, těhotenství a kontracepce po transplantaci ledviny

Klein CL, Josephson MA. Post-Transplant Pregnancy and Contraception. *Clin J Am Soc Nephrol* 2022;17:114–120.

**KLÍČOVÁ SLOVA:** fertilita – gravidita – chronické onemocnění ledvin – imunosuprese – transplantace ledviny

Důležitý aspekt zdravotní péče o ženy s chronickým onemocněním ledvin (CKD) a po transplantaci ledviny představuje reprodukční zdraví. Gravidity žen s CKD a po transplantaci jsou s ohledem na matku, plod a transplantovaný štěp vzhledem k významně vyššímu riziku komplikací považovány všeobecně za vysoce rizikové. Ideálně ještě ve stadiu pokročilého onemocnění ledvin, před zahájením dialyzační léčby nebo před transplantací by žena měla obdržet dostatek informací týkajících se fertility, rizik spojených s těhotenstvím, možnosti antikoncepce, aby se mohla rozhodnout, zda a kdy graviditu plánovat. Výše rizika pro matku, dítě a štěp je ovlivněna řadou faktorů (věkem, příčinou renálního onemocnění, senzitivací, komorbiditami matky, anamnézou infekčních komplikací, sociálním statutem). Všeobecně je gravidita možná nejdříve jeden rok po transplantaci u pacientek s dobrou a stabilní funkcí štěpu, bez proteinurie, bez předchozích epizod rejekce či infekce, případně s dobře korigovanou arteriální hypertenzí a diabetem.

Dysregulace hypothalamo-hypofyzárně-gonadální osy vede u žen s renálním selháním ke snížené produkci pohlavních hormonů, oligorei nebo amenorei a infertilitě. Ovulace a menses se navracejí během prvních měsíců po úspěšné transplantaci, během prvního roku dochází k obnovení fertility. Vzhledem k nedostatku informací pacientky po transplantacích solidních orgánů tuto skutečnost podceňují, gravidita pacientek po transplantaci ledviny je ve 49–93 % neplánovaná.

Co se týče infertility po transplantaci ledviny, dat týkajících se *in vitro* fertilizace (IVF) není mnoho. Úspěšnost se pohybuje kolem 25 %. Limitovaná data ukazují, že průběh gravidit včetně incidence preeklampsie příjemkyň solidních orgánů je po IVF v porovnání se spontánním početím srovnatelný.

S teratogenními účinky imunosuprese by příjemkyně měly být obeznámeny včas, terapie by měla být upravena

s ohledem na plánované těhotenství několik měsíců před koncepcí. Mykofenolát mofetil a kyselina mykofenolová jsou v graviditě kontraindikovány, prednison, azathioprin, kalcineurinové inhibitory jsou všeobecně považovány za bezpečné. Dat týkajících se mTOR inhibitorů, belataceptu, basiliximabu, antithymocytárního globulinu a rituximabu je málo. Mykofenolát-mofetil je silný teratogen. Jeho užívání v graviditě je spojeno se spontánními potraty (až v jedné polovině těhotenství) a s vrozenými malformacemi plodu (odhadovaná četnost až 26 %). Deriváty mykofenolátu by měly být vysazeny nejméně šest týdnů před početím. Při včasné vysazení je incidence vrozených vad srovnatelná s ostatní populací. Ženy v reprodukčním věku léčené mykofenolátem by měly používat alespoň jednu spolehlivou formu antikoncepce. Mykofenolát je u žen plánujících graviditu nejčastěji nahrazován azathioprinem. Azathioprin se považuje za bezpečný, fetální játra nejsou schopna konvertovat azathioprin z inaktivní na aktivní formu. Kortikosteroidy volně přecházejí přes placentu, následně je 90 % metabolizováno do inaktivních forem, plod je exponován minimálnímu množství kortikosteroidů. Fetální expozice kalcineurinovým inhibitorům je vyšší, do fetálního oběhu přechází přibližně 70 % mateřské koncentrace takrolimu a až 60 % mateřské koncentrace cyklosporinu. Velké studie nepotvrdily iniciální obavy zvýšeného rizika pro plod.

Kontroly v těhotenství jsou doporučovány každé dva až čtyři týdny během prvního a druhého trimestru, ve třetím trimestru by měl být interval maximálně dva týdny. Kontrola by měla zahrnout klinické a laboratorní vyšetření včetně vyšetření krevního tlaku, funkce štěpu, proteinurie, glykemie, kultivace moči a hodnoty kalcineurinových inhibitorů. Zvýšená aktivita cytochromu P4503A, vyšší krevní objem matky, snížená albuminemie a koncentrace hemoglobinu v těhotenství mohou vést k nižším měřeným hodnotám kalcineurinových inhibitorů, přičemž jejich ne-

vázaná (aktivní) koncentrace zůstává nezměněna. V klinické praxi to znamená, že v důsledku navyšování dávek inhibitorů takrolimu k dosažení cílových hodnot mohou vysoké koncentrace volného inhibitoru u hypoalbuminických anemických žen nabývat toxických účinků. U žen, kterým byly během těhotenství významně navyšovány dávky kalcineurinových inhibitorů k dosažení cílových hodnot, je nutná opakovaná kontrola hodnot bezprostředně po porodu.

Gravidita je rizikovým obdobím pro vznik rejekce. Pokles funkce štěpu může být maskován hyperfiltrací vedoucí ke zdánlivému snížení koncentrace kreatininu v séru. Pokles koncentrace kreatininu bývá patrný čtyři až šest týdnů po koncepci, během druhého trimestru by měla být hodnota stabilní, ve třetím trimestru se koncentrace kreatininu zvyšují k chronickým hodnotám před těhotenstvím. Pokud nedojde k poklesu hodnot kreatininu v prvním trimestru nebo při zvýšení nad hodnoty před graviditou, měl by to být impuls k pečlivému vyšetření a vyloučení rejekce (ultrazvuk, proteinurie, stanovení donor specifických protilátek, případně biopsie štěpu). Incidence rejekcí v těhotenství je srovnatelná s incidencí ostatních příjemců, jedná se o přibližně 1 % těhotných. Přežití štěpů po graviditě závisí na funkci štěpu před těhotenstvím. Pacientky se sérovou koncentrací kreatininu > 140  $\mu\text{mol/l}$  před těhotenstvím mají vyšší riziko zhoršení funkce a ztráty štěpu. Data týkající se gravidity senzitivizovaných příjemkyň orgánových transplantací s vyšším imunologickým rizikem jsou limitovaná.

Většina porodů je předčasných, průměrná délka těhotenství je u příjemkyň po transplantaci ledviny 36 měsíců, 51 % dětí je narozeno před 37. týdnem gravidity (10 % ve všeobecné populaci), 21 % je narozeno před 34. týdnem. Porodní hmotnost dětí matek po transplantaci je nižší, 10 % těchto dětí má velmi nízkou porodní hmotnost – méně než 1 500 g (1 % ve všeobecné populaci). Nicméně malé studie neprokázaly poškození intelektu nebo neurologické vývojové abnormality, které by se při takto nízké porodní hmotnosti předpokládaly. Porod mrtvého dítěte nebo časně poporodní úmrtí je v této populaci častější. Cytomegalovirová (CMV) infekce matky způsobuje kongenitální malformace nebo onemocnění jater v 10–15 % těhotenství, CMV infekce má nejvyšší vliv v časném stadiu gravidity. I z tohoto důvodu je doporučeno plánovat graviditu po prvním roce od transplantace, kdy četnost CMV infekcí klesá.

## KOMENTÁŘ

Doc. MUDr. Alena Paříková, Ph.D.

*Přes zvyšující se množství dobrovolně bezdětných žen je otázka rodičovství pro většinu pacientů s renálním selháním a po transplantaci ledviny v reprodukčním věku stále velmi důležitá. Kolem 6 % žen v reprodukčním věku a 3 % těhotných trpí chronickým onemocněním ledvin.<sup>1</sup> Pokročilá renální dys-*

*otázka preeklampsie, vysoce aktuální u jakéhokoliv pokročilejšího stadia chronického onemocnění ledvin, se nabízí i v tomto případě. Oproti všeobecné populaci, kde se incidence pohybuje kolem 2–5 %, se vyskytuje až v 30 % gravidit. Je asociována s chronickou hypertenzí, anamnézou preeklampsie a má závažné dopady na těhotnou (zhoršená funkce štěpu po porodu, riziko předčasného porodu, vynucená sekce, nízká porodní hmotnost a nedonošenost). Podobně jako ve všeobecné populaci riziko zvyšují gestační hypertenze, přítomnost antifosfolipidových protilátek, obezita.*

*Kojením je dítě exponováno imunosupresi, kterou matka užívá. Mateřské mléko obsahuje 0,35–0,58 % dávky kortikosteroidů, 2 % dávky cyklosporinu, 0,1–0,5 % dávky takrolimu. Pro mykofenolát a mTOR inhibitory data nejsou k dispozici. Kortikosteroidy se považují za všeobecně bezpečné. Více než polovina transplantologů kojení nedoporučuje. V roce 2003 Americká transplantací společnost (AST) vydala prohlášení, že na kojení by nemělo být nahlíženo jako na absolutně kontraindikované. Od roku 1995 stále více matek po orgánových transplantacích své děti kojí.*

*Mužská infertilita u pacientů s CKD je běžná a multifaktoriální. Dysregulace hypothalamo-gonadální osy vede k nízkým hodnotám testosteronu a k hypogonadismu u více než 50 % mužů se selháním ledvin. Některá vrozená nebo dědičná onemocnění ledvin jsou spojena se sníženou fertilitou. Závažnost infertility koreluje se stupněm renální dysfunkce. Erektální dysfunkce postihuje více než polovinu mužské populace s CKD. Během tří měsíců po úspěšné transplantaci se normalizuje koncentrace testosteronu a v průběhu prvního roku se plodnost většiny mužů umožňující otcovství navrácí. Léčba může kortikosteroidy, kalcineurinovými inhibitory ani mykofenolátem nemá vliv na početí ani nezvyšuje riziko kongenitálních malformací. Sirolimus může snižovat celkový počet spermií, jejich pohyblivost a redukuje pravděpodobnost početí. Data týkající se léčby basiliximabem, antithymocytárním globulinem nebo belataceptem v době koncepce nejsou k dispozici.*

*Závěrem lze říci, že těhotenství po transplantaci ledviny je možné. Po zvážení rizik a správně naplánované modifikaci imunosuprese může proběhnout úspěšně a bezpečně bez negativního vlivu na matku, dítě a transplantovaný štěp.*

*funkce, proteinurie, hypertenze či nedostatečně kontrolované základní onemocnění jsou rizikové faktory ovlivňující negativně zdravotní stav matky, plodu a funkci transplantovaného orgánu.<sup>2</sup> K minimalizaci rizik by těhotenství měla být pokud možno plánována. Ženy a jejich partneři by měli být o individuálních*

rizicích a možnostech rodičovství s ohledem na průběh chronického onemocnění ledvin informování co nejdříve po stanovení diagnózy CKD a dále opakovaně v závislosti na postupující progresi onemocnění. Měli by mít možnost se zodpovědně rozhodnout, kdy graviditu plánovat.

Těhotenství pacientek s CKD G1–G2, s prekoncepční koncentrací kreatininu v séru nižší než 125  $\mu\text{mol/l}$ , stabilní renální funkcí a normotenzí se považuje za relativně bezpečné, více než 95 % dospěje k porodu živého dítěte, přičemž více než 75 % novorozenců má přiměřený gestační věk. Prognóza těhotenství se zhoršuje při střední renální dysfunkci (vstupní koncentrace kreatininu v séru 125–250  $\mu\text{mol/l}$ ), při těžkém renálním poškození u pacientek se vstupní koncentrací kreatininu v séru nad 250  $\mu\text{mol/l}$  jsou rizika vyplývající z gravidity jak pro matku, tak pro plod vysoká. Přibližně u jedné čtvrtiny pacientek se středně těžkou renální insuficiencí před těhotenstvím (koncentrace kreatininu v séru > 125  $\mu\text{mol/l}$ ) dochází během gravidity k nárůstu vstupní hodnoty kreatininemie o více než 25 %, kolem 3 % pacientek dosahuje trvalého renálního selhání. Při vstupní těžké dysfunkci s hodnotou kreatininu nad 250  $\mu\text{mol/l}$  dojde k  $\geq 25\%$  nárůstu koncentrace kreatininu v séru až u poloviny těhotných, 40 % pacientek se po těhotenství stává trvale dependentními na dialýze.<sup>1</sup>

Těhotenství při závislosti na léčbě dialýzou jsou vzhledem k výrazně snížené plodnosti pacientek vzácná. Hovoří se o setinové pravděpodobnosti koncepce v porovnání se všeobecnou populací. Pokud ke graviditě dojde, hemodialýza i peritoneální dialýza se považují za srovnatelné, pacientka zůstává léče-

na původní dialyzační metodou. Přes veškeré pokroky v péči o gravidní dialyzované pacientky dochází k porodu většinou předčasně. Výskyt polyhydramnia, restrikce fetálního růstu, gestační hypertenze, anémie a infekcí je vysoký, rovněž tak incidence abortů před 20. týdnem gestace.<sup>3</sup>

Pokud je transplantace ledviny úspěšná, funkce štěpu je stabilní a výborná, dává to ženám usilujícím o těhotenství naději na početí a donošení zdravého dítěte. Na druhou stranu by ženy v reprodukčním věku měly být záhy po transplantaci poučeny o vhodné kontracepci.<sup>4</sup> Z dotazníkového průzkumu 190 příjemkyň po transplantaci ledviny provedené na Mayo Clinic v letech 1996–2014 vyplynulo, že mnoho žen přes výbornou funkci štěpu bylo od těhotenství ošetřujícím nefrologem, transplantologem nebo gynekologem odrazováno spíše z důvodů všeobecných pochybností než s ohledem na individuální rizika vyplývající ze zdravotního stavu pacientky.<sup>5</sup>

Jak uzavřít? Ženám v reprodukčním věku s chronickým onemocněním ledvin by měla být včas poskytnuta komplexní informace o změnách fertility souvisejících s progresí CKD, zhodnocení rizik, načasování a nutnosti úpravy léčby před koncepcí. Ideálně by tato informace měla být poskytnuta jak ošetřujícím nefrologem, transplantologem, tak gynekologem spolupracujícím s transplantačním centrem. Při multioborové spolupráci může proběhnout i u žen po transplantaci ledvin těhotenství úspěšně, bez negativního vlivu na matku, dítě i štěp. Nicméně rizika vyplývající z těhotenství jsou vysoká. Ideální je, pokud je gravidita včetně úpravy imunosuprese plánována.

### LITERATURA

1. French VA, Davis JS, Sayles HS, Wu SS. Contraception and fertility awareness among women with solid organ transplants. *Obstet Gynecol* 2013;122:809–814.
2. Ajaimy M, Lubetzky M, Jones T, et al. Pregnancy in sensitized kidney transplant recipients: a single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:791–795.
3. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int* 2017;91:1047–1056.
4. Dines VA, Garovic VD, Parashuram S, et al. Pregnancy, Contraception, and Menopause in Advanced Chronic Kidney Disease and Kidney Transplant. *Womens Health Rep (New Rochelle)* 2021;2:488–496.
5. Oliverio AL, Hladunewich MA. End-Stage Kidney Disease and Dialysis in Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2020;27:477–485.